

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 57, S. 92; Ausgabe 12 / 2023

Inhalation von Amikacin zur Verhinderung Beatmungs- assoziiierter Pneumonien [CME]

Mit Beatmung assoziierte Pneumonien (VAP) sind weltweit die häufigsten nosokomialen Pneumonien auf Intensivstationen (ICU; ^[1], ^[2], ^[3], ^[4]). Die Inzidenz der VAP auf ICU variiert je nach Definition und Screening-Methode zwischen 3 und 30 Episoden pro 1.000 Tage mechanischer Beatmung; eine VAP entwickelt sich bei 5-40% aller intubierten kritisch kranken Patienten (^[5], ^[6], ^[7], ^[8]). Man nimmt an, dass eine Aspiration von Keimen aus Arealen rund um den Tubus und Biofilme im Tubus letztendlich zur VAP führen (^[9], ^[10]). Die VAP ist mit einer Letalität von 13% belastet. Sie trägt auch wesentlich zur Steigerung des Antibiotikaverbrauchs und zum Einsatz von Reserveantibiotika bei ^[11]. Die Zeit von der Intubation bis zur Entwicklung einer VAP beträgt ca. eine Woche, sodass es möglicherweise ein Zeitfenster für präventive Maßnahmen gibt ^[12]. Bisher waren solche Versuche aber erfolglos, einschließlich der Inhalation von Antibiotika ^[13]. Eine weitere Studie hat nun die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit inhaliertem Amikacin geprüft ^[14]. Amikacin ist ein Aminoglykosid, das bakterizid gegen gramnegative aerobe Keime wirkt.

Methodik: Die finanziell vom Gesundheitsministerium in Frankreich unterstützte Studie (AMIKINHAL) wurde durch die Untersucher, unter anderen auch Intensivmediziner, in Frankreich initiiert und durchgeführt. Die Studie war multizentrisch (19 ICU in Frankreich), randomisiert, kontrolliert und doppelblind, sowie auf Überlegenheit ausgelegt. Bei allen wurde ein mikrobiologischer Nachweis angestrebt.

Die Definition der VAP ist unterschiedlich; in dieser Studie wurde folgende übliche Definition angewandt: Ein Patient, der seit mindestens 48 Stunden beatmet ist und Zeichen einer Pneumonie entwickelt (Fieber, Leukozytose, erhöhte Entzündungsmarker, purulentes Trachealsekret u.a.). Keines dieser Zeichen ist jedoch spezifisch für eine VAP.

In die Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, die mindestens 72 Stunden, jedoch nicht länger als 96 Stunden intubiert und beatmet waren. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung schon eine VAP hatten oder bei denen ein Verdacht auf eine VAP bestand, waren ausgeschlossen, ebenso tracheotomierte Patienten. Wegen der potenziellen Nephrotoxizität von Amikacin durften auch Patienten mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen oder chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) nicht teilnehmen.

Die Randomisierung erfolgte blockweise 1:1 durch externe Personen und unter Berücksichtigung der Stratifizierung systemisch applizierter Antibiotika. Eine Gruppe inhalierte Amikacin in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht in 0,9%iger NaCl-Lösung einmal täglich für 3 Tage, die andere Gruppe entsprechend nur NaCl-Lösung (= Plazebo). Die „Vernebelung“ erfolgte über eine Mikropumpe. Die

Vernebelungslösungen wurden von Personen hergestellt, die nicht direkt in den Ablauf der Studie involviert waren. Abgesehen von der hier geprüften inhalativen Intervention wurden alle Patienten nach internationalen Richtlinien behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten der ersten VAP innerhalb der 28 Tage dauernden Nachverfolgung.

Ergebnisse: Von 2017 bis 2021 wurden 6.419 Patienten für den möglichen Einschluss in die Studie evaluiert und schließlich 850 eingeschlossen. Alle 850 Patienten (im Median zwischen 61 und 62 Jahre alt) wurden auch randomisiert; von ihnen konnten 847 analysiert werden: 417 der Amikacin- und 430 der Plazebo-Gruppe. Die einmal täglichen Inhalationen für 3 Tage wurden bei 337 Patienten (81%) in der Amikacin-Gruppe und bei 355 (83%) in der Plazebo-Gruppe vollständig durchgeführt. Im 28-Tage-Zeitraum wurde in der Amikacin-Gruppe bei 62 eine VAP (15%) diagnostiziert und in der Plazebo-Gruppe bei 95 (22%; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,6-2,5; $p = 0,004$). Hieraus errechnet sich eine Number needed to treat (NNT) von 14. Die erste VAP trat im Median 10 Tage nach der Intubation auf. Eine mit der Infektion assoziierte Komplikation trat bei 74 (18%) der Patienten in der Amikacin- und bei 111 (26%) in der Plazebo-Gruppe auf (Hazard Ratio = HR: 0,66; CI: 0,5-0,89). Schwere Nebenwirkungen traten bei 7 Patienten (1,7%) in der Amikacin- und bei 4 Patienten (0,9%) in der Plazebo-Gruppe auf. Zu einem akuten Nierenversagen kam es bei 11 Patienten (4%) in der Amikacin- und bei 24 (8%) in der Plazebo-Gruppe (HR: 0,47; CI: 0,23-0,96).

Im Beobachtungszeitraum starben 99 Patienten (24%) in der Amikacin- und 112 (26%) in der Plazebo-Gruppe auf der ICU (statistisch kein signifikanter Unterschied).

Die hier vorgestellte VAP-Prophylaxe mit liposomalem Amikacin zur Inhalation (Arikayce[®]) ist in Deutschland derzeit durch die komplizierte Beschaffung und wegen des hohen Preises kaum zu realisieren. Das Medikament ist in Europa zur intravenösen Behandlung von Erkrankungen mit nichttuberkulösen (früher atypischen) Mykobakterien zugelassen, z.B. beim Lady Windermere-Syndrom. Dieses Syndrom ist benannt nach der Hauptperson einer Komödie von Oscar Wilde, deren vornehme viktorianische Manieren es ihr nicht erlaubten, trotz einer pulmonalen Infektion zu husten und abzuhusten.

Fazit

In dieser Studie konnte eine präventive einmal tägliche dreitägige Inhalation mit vernebelter Amikacin-Lösung Beatmungs-assoziierte Pneumonien auf der Intensivstation während eines Zeitraums von 28 Tagen teilweise verhindern. (Number needed to treat um 14). Die Studie war allerdings nicht groß genug, um hinsichtlich der Mortalität einen Vorteil statistisch belegen zu können. Auch ist unklar, was eine routinemäßige Primärprävention für die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen bedeuten würde.

Literatur

1. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. January 12, 2011. ([Link zur Quelle](#))
2. Rosenthal, V.D., et al.: Am. J. Infect. Control. 2016, 44, 1495. ([Link zur Quelle](#))
3. Suetens, C., et al.: Euro Surveill. 2018, 23, 1800516. ([Link zur Quelle](#))
4. Bonell, A., et al.: Clin. Infect. Dis. 2019, 68, 511. ([Link zur Quelle](#))
5. Johnstone, J., et al. (PROSPECT = PRevention Of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial): J. Crit. Care 2023, 75, 154284. ([Link zur Quelle](#))
6. Koulenti, D.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2017, 36, 1999. ([Link zur Quelle](#))
7. Ego, A., et al.: Chest 2015, 147, 347. ([Link zur Quelle](#))
8. Metersky, M.L., et al.: JAMA 2016, 316, 2427. ([Link zur Quelle](#))
9. Soussan, R., et al. (RESIST = Ventilator-associated pneumonia: The central role of transcolonization): J. Crit. Care 2019, 50, 155. ([Link zur Quelle](#))
10. Keane, S., und Martin-Löches, I.: Crit Care 2019, 23 Suppl.1, 134. ([Link zur Quelle](#))
11. Kollef, M.H., et al.: Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2012, 33, 250. ([Link zur Quelle](#))
12. Forel, J.-M., et al.: Crit. Care 2012, 16, R65. ([Link zur Quelle](#))
13. Klompas, M., et al.: Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2022, 43, 687. ([Link zur Quelle](#))
14. Ehrmann, S., et al. (AMIKINHAL = Study comparing INHALed AMIKacin versus placebo to prevent ventilator associated pneumonia): N. Engl. J. Med. 2023, 389, 2052. ([Link zur Quelle](#))